琉球大学学術リポジトリ

[症例報告]発症初期より経過を観察しえたルポイド肝炎の2症例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): lupoid hepatitis, autoimmune hepatitis, acute hepatitis 作成者: 諸喜田, 林, 平山, 良克, 山城, 章裕, 大城, 淳一, 池間, 稔, 佐久川, 廣, 親川, 富憲, 金城, 福則, 斎藤, 厚, 戸田, 隆義, Syokita, Hayashi, Hirayama, Yoshikatu, Yamashiro, Akihiro, Ohshiro, Junichi, Ikema, Minoru, Sakugawa, Hiroshi, Oyakawa, Tominori, Kinjo, Fukunori メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015877

発症初期より経過を観察しえたルポイド肝炎の2症例

諸喜田　林、平山　良克、山城　章裕、大城　淳一、池間　稔
佐久川　廣、親川　富憲、金城　福則、斎藤　厚、戸田　隆義*

琉球大学医学部第一内科

*琉球大学医学部臨床検査医学

(1992年3月31日受付、1992年7月28日受理)

はじめに

ルポイド肝炎は、高γグロブリン血症と抗核抗体等の自己抗体の出現を認める、活動性慢性肝炎として知られているが[1]、発症の初期には必ずしも高γグロブリン血症や活動性慢性肝炎の所見を呈さない症例もあることが報告されている[2,3,4]。今回、我々は発症初期にはγグロブリンが2.0 g／dl以下で、組織学的にも活動性肝炎の所見は呈していなかったが、その後の経過よりルポイド肝炎と診断した2症例を経験したので報告する。

症　　例

症例1：69才、女性。
主　訴：易疲労感。
既往歴：輸血歴なし。
生活歴：飲酒、喫煙歴なし。
家族歴：特記事項なし。
現病歴：1988年6月、海外旅行より帰国後3日目に、発熱、頭痛出現し、近医を受診した。内服薬にて解熱したが、その後、悪心、食思不振が出現し、2週間後に同院を再受診した。そこで、肝機能障害を指摘され、さらに憎悪傾向が認められたため、当科へ紹介され入院となった。
入院時現症：身長145cm、体重54kg、血圧120／70mmHg、脈拍70／min。貧血、黄疸なし。心肺に異常所見なし。肝脾腫なし。
入院時検査所見(Table 1)：生化学検査にて、アルブミンの低下、直接ビリルビンの上昇、肝胆道系酵素及び膠質反応の著明な上昇を認めた。血清学的検査では抗核抗体が陽性であったが、他の自己抗体は陰性であった。

症例2：54才、女性。
主　訴：全身倦怠感。
既往歴：27才　虫垂切除術。輸血歴なし。
飲酒歴：泡盛　2合／日、10年間。
喫煙歴：20本／日、20年間。
家族歴：兄弟4人に肝障害(詳細不明)。
現病歴：1988年まで毎年1回住民検診を受けていたが、これまで1度も肝機能異常を指摘された事はなかった。1989年7月に全身倦怠感、浮腫出現するも放置していた。同年8月、検診にて肝機能異常を指摘され、当科外来を受診した。9月に精査加療目的で当科に入院となった。
入院時現症：身長146cm、体重45kg、血圧120／70mmHg、脈拍80／min。貧血、黄疸なし。心肺に異常所見なし。肝脾腫なし。

Table 1. Laboratory data on admission (Case 1).

CBC	WBC	6300/mm^3		Tcho	133 mg/dl
	RBC	374×10^4/mm^3		TG	78 mg/dl
	Hb	12.1 g/dl	Coagulation test		
	PLT	23.3×10^4/mm^3		PT	14.6 sec (13.8)
Blood chemistry				APTT	31.4 sec (36.5)
	TP	7.3 g/dl		HPT	46%
	Alb	3.2 g/dl	Serology		
	γ-glob.	1.9 g/dl		CRP	2+
	TB	2.6 mg/dl		HBsAg	(−)
	GOT	862 IU/l		HBsAb	(−)
	GPT	715 IU/l		ANA	(+)
	LDH	949 IU/l		ASMA	(−)
	ALP	845 IU/l		LEtest	(−)
	γ-GTP	225 IU/l		RAtest	(+)
	ChE	439 IU/l		anti-DNA	(−)
	TBA	18.2 μmol/l		IgG	2781 mg/dl
	TTT	29.5 KU		IgA	810 mg/dl
	ZTT	23.8 KU		IgM	552 mg/dl

TBA : Total bile acid. ASMA : Anti-smooth muscle antibody.

Table 2. Laboratory data on admission (Case 2)

CBC	WBC	4200/mm^3		TTT	34.4 KU
	RBC	442×10^4/mm^3		ZTT	22.3 KU
	Hb	14.1 g/dl		Tcho	190 mg/dl
	PLT	21.3×10^4/mm^3		TG	78 mg/dl
Blood chemistry			Coagulation test		
	TP	8.2 g/dl		PT	14.1 sec (14.0)
	Alb	4.2 g/dl		APTT	38.3 sec (36.5)
	γ-glob.	1.5 g/dl		HPT	65%
	TB	1.2 mg/dl	Serology		
	GOT	107 IU/l		CRP	(−)
	GPT	157 IU/l		HBsAg	(−)
	LDH	418 IU/l		HBsAb	(+)
	ALP	330 IU/l		ANA	(−)
	γ-GTP	108 IU/l		IgG	2289 mg/dl
	ChE	449 IU/l		IgA	392 mg/dl
	TBA	11.8 μmol/l		IgM	1075 mg/dl

入院時検査所見(Table 2)：軽度の肝胆道系酵素の上昇及び膠質反応の上昇を認めた。自己抗体は、全て陰性であった。

肝組織所見：症例1では初回肝生検で、小葉を中心とした細胞浸潤、変性、壊死を認め、急性肝炎に一致する所見であった。(Fig. 1)。約半年後の肝生検では、門脈域の著明な細胞浸潤、線維化を認め、Bridging necrosis も認められた。これらの所見より慢性活動性肝炎(CAH 2 B、ヨーロッパ分類)と診断した。(Fig. 2)。症例2では、初回肝生検で、門脈域に軽度の線維化と炎症細胞浸潤を認め、小葉内に focal necrosis が散見され、慢性非活動性肝炎と診断した。(Fig. 3)。約半年後の肝生検では、門脈域は高度の細胞浸潤とともに著明に拡大し、小葉内にも著しい細胞浸潤、壊死を認め、CAH 2 B と診断した。(Fig. 4)

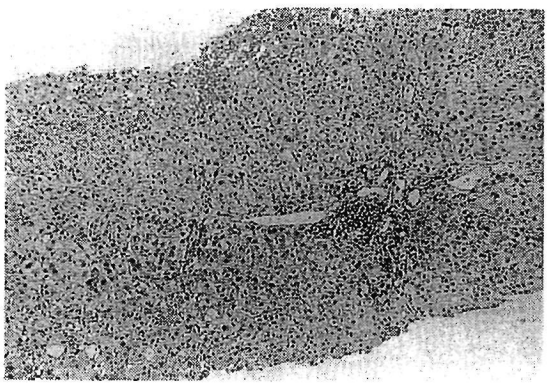

Fig. 1. Initial liver biopsy specimen from case 1 shows focal necrosis and balooning liver cells in the lobule.

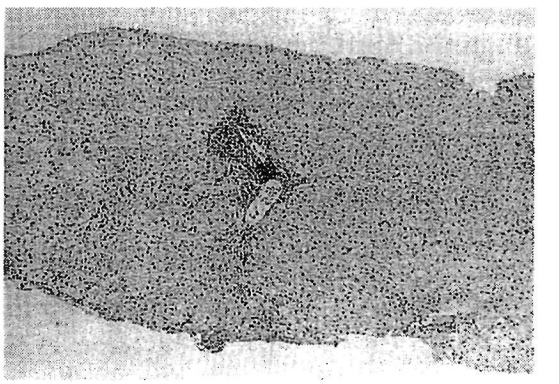

Fig. 3. Initial liver biopsy specimen from case 2. The portal area is slightly expanded with mild fibrous change and infiltration of inflammatory cells.

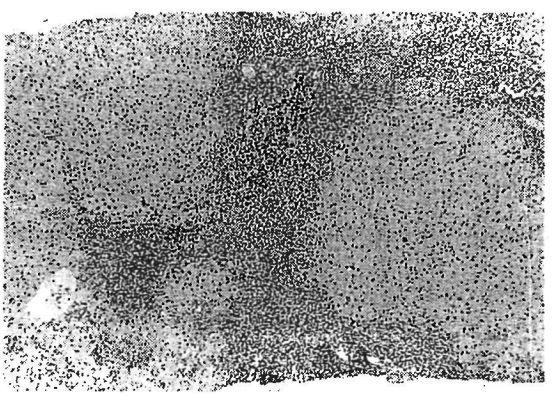

Fig. 2. Second liver biopsy specimen from case 1 shows marked mononuclear cell infiltration in the portal area with p-p bridging necrosis.

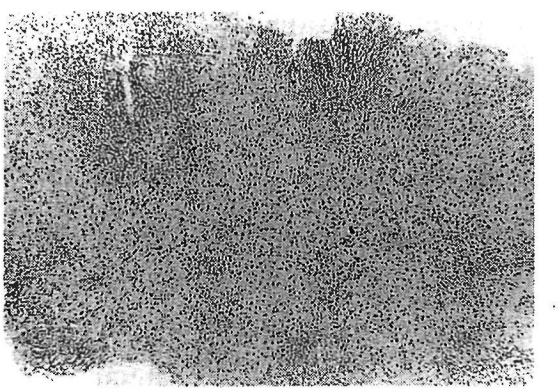

Fig. 4. Second liver biopsy specimen from case 2. The portal areas are expanded by mononuclear cell infiltration, the lobule is infiltrated by inflammatory cells.

経過：症例1では、初回入院後より著明なGPT、総ビリルビンの上昇を認めた。ウイルス性肝炎は血清学的検査から否定的で、抗核抗体が陽性であることより、ルポイド肝炎をより疑い、プルドニゾロン30mg／日より治療を開始し、1週間隔で漸減した。治療後、トランスアミナーゼ値は速やかに正常化し、退院した。しかし、3ヵ月後、再燃を認め、γグロブリン2.2g／dlとなり、プレドニゾロン投与後再び軽快した。症例1は、この様に、γグロブリン2g／dl以下、急性肝炎様の組織像を呈したにもかかわらず、抗核抗体陽性であったことより発症初期にステロイド使用し、著効を示した。しかし、その後治療を自己中断したため再燃し、本症例においてはむしろルポイド肝炎の確診を得ることができた。症例2は初回入院時、自己抗体陰性で、肝生検組織像より非活動性慢性肝炎と診断され、グリチルリチン製剤、肝庇護剤にて治療し、軽快退院した。しかし、約半年後にトランスアミナーゼ値が再び上昇し、それにともない、γグロブリンの上昇および自己抗体が出現し、ルポイド肝炎と診断した。その後プレドニゾロン療法を開始し、肝炎は速やかに鎮静化した。

考　　察

ルポイド肝炎が、その発症初期に急性肝炎様の組織像を呈する事があるという報告は、Lefkowitchら[2]をはじめ、いくつか散見される[3,4]。それらの症例は、組織像以外は、ルポイド肝炎の診断基準を満たすものである。また、太田ら[5]は、最近、ルポイド肝炎症例の中に、軽症例、高齢者の症例がふえてきた事を指摘している。

近年、C型肝炎ウィルスに対する研究が著しく進歩し、これまでの非A非B慢性肝炎がある程度整理されつつある[6]。従来より非A非B慢性肝炎と診断されてきた症例の80～90％は、C型肝炎によるものと思われるが、なお10～20％が原因不明の慢性肝炎として残っている[6]。これらの症例の中には、ルポイド肝炎等の自己免疫性肝炎が少なからず含まれていると考えられる。

ルポイド肝炎の鑑別として非A非B（非C）型急性あるいは慢性肝炎や薬剤性肝障害が問題となるが、ウィルス性肝炎の場合、ステロイド剤の投与により予後を悪化させる事もあり、その鑑別は慎重に行う必要がある。特に、C型急性肝炎では、その発症初期にウィルス抗体が証明されない事もあり[7]、しばしば鑑別が困難である。一方、薬剤性肝障害との鑑別に関しては、ルポイド肝炎そのものが薬剤の服用を契機として発症していると推定される症例もあり[8]、ウィルス性肝炎と同様に鑑別は容易でない。

今回報告した2症例のうち、症例1は、発症初期に著明なGPT、および総ビリルビンの上昇を認め、肝組織像では、急性ウィルス性肝炎のそれと一致する所見であった。しかしながら、血清学的にA型、B型、EBウィルスおよびサイトメガロウイルスなどの急性肝炎の原因となるウイルスの関与は否定的であった。したがって、血清γグロブリン値は2g/dl以下であったが、抗核抗体が陽性で、しかも女性であった事よりルポイド肝炎を強く疑い、比較的早期にステロイド治療を開始したところ著しい効果が認められた。

症例2は、1980年より1988年まで毎年住民検診を受けていたが、肝機能異常を指摘された事はなく、1989年8月の検診にて初めて肝障害を指摘された。初回入院時、血液生化学上は、ウィルス性慢性肝炎の所見に一致しており、抗核抗体も陰性であった。肝組織所見では、非活動性慢性肝炎の所見が認められたため、非A非B型慢性肝炎と診断した。しかし、非活動性ウィルス性慢性肝炎にしては、TTT、ZTT、および免疫グロブリンの値が高値であったため、慎重に経過観察していたところ、約半年後に肝機能の悪化がみられた。また、γグロブリンの上昇および自己抗体の出現も認められたため、ルポイド肝炎と確診するに至った。また、本症例をレトロスペクティブに検討すると、肝生検像において非活動性慢性肝炎にしては、小葉内の細胞浸潤、壊死の所見が強度であった。この様に症例2は初診時、臨床症状および血液検査で、典型的なルポイド肝炎の所見が全く得られなかったが、経過観察する事により確診に至った症例である。

今回、我々は、発症初期にはルポイド肝炎の所見が得られず、その後比較的短期間に肝組織像が急激に悪化した2症例を経験した。この様にルポイド肝炎は、しばしば急激な肝組織像の進行を来すため、早期診断、早期治療が重要である。肝炎ウィルス検査が陰性で、原因不明の肝疾患に遭遇した場合にルポイド肝炎を積極的に疑う臨床所見としては、中年以降の女性で、膠質反応が高値、肝組織像において小葉内の変化が強い点などがあげられた。よって、このような症例においては、慎重に経過観察する事が重要であると考えられた。

参考文献

1) Mackay, I. R., Taft, L. I. and Cowling DC : Lupoid hepatitis, Lancet Ⅱ : 1323-1326, 1956.

2) Lefkowitch, J. H. : Acute liver biopsy lesions in early autoimmune chronic active hepatitis, Liver 4 : 379-386, 1984.

3) 神山俊典、泉並木：急性発症し急性肝炎様の組織所見を呈した自己免疫性肝炎の1例。肝臓　31: 565-569, 1990.

4) 森本日出雄、若林時夫：急性肝炎様の臨床病理像で発症した自己免疫性肝炎の2症例、肝臓　32: 1148-1155, 1991.

5) 太田康幸、恩地森一：自己免疫性肝炎、肝胆膵　21: 373-377, 1990.

6) 矢野右人：C型肝炎の疫学、内科　67(5):855-859, 1991.

7) 飯野四郎：C型慢性肝炎の診断と問題点、内科　67: 872-878, 1991.

8) 黒木哲夫、西口修平：自己免疫性肝炎の疫学、肝胆膵　23: 421-429, 1991.

9) Mackay, I. R. and Wood, I. J. : The course and treatment of lupoid hepatitis, Gastroenterology 45 ; 4-13, 1963.

10) Dienes, H. P. : Histologic features in autoimmune hepatitis, Gastroenterol. 27 : 325-330,1989.

11) 門奈丈之、斎藤忍：自己免疫性肝炎の疫学、肝胆膵　15: 767-771, 1987.

12) Sherlock, S. : Diseases of the Liver and Biliary System, 8th Ed. London : Blackwell Scientific Publications : 339-371, 1989.

Lupoid Hepatitis, Clinico-Pathological Data Obtained from the Onset of the Disease — A Report of Two Cases —

Hayashi Syokita, Yoshikatu Hirayama, Akihiro Yamashiro, Junichi Ohshiro, Minoru Ikema, Hiroshi Sakugawa, Tominori Oyakawa, Fukunori Kinjo Atsushi Saito and Takayoshi Toda*

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, and
*Department of Laboratory medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

Key words : lupoid hepatitis, autoimmune hepatitis, acute hepatitis

ABSTRACT

Lupoid hepatitis (LH) is known as autoimmune type of chronic active hepatitis with hyper-gamma-globulinemia. However, it has recently been reported that some cases in the early phase of LH had neither hyper-gamma-globu-linemia or chronic active hepatitis of the liver. Two interesting cases with LH were presented here, who had been observed from the onsets of the diseases. One case, a 69-year-old female visited our hospital, complaining of general malaise and jaundice. On admission, liver biochemical tests showed very high value of serum transaminases and slightly elevated gamma globulin (but less than 2.0 g/dl). The initially biopsied specimen of the liver showed focal necrosis and ballooning liver cells in the lobule but no evidence of piece-meal necrosis in the portal area of the liver. These findings were not compatible with those of LH. Then, she was diagnosed as having acute hepatitis associated with hepatitis infected with non A non B virus. Her serum transaminases subsequently fell into normal range. However, she suffered from the recurrence of hepatitis and was admitted to our hospital again. The second liver biopsy showed the findings of intensive piece-meal necrosis which were consistent with those of LH. The other case was a 54-year-old woman. At first, she was pointed out abnormal liver function tests through medical examination and referred to our hospital for further examination. Her laboratory findings on admission showed moderately elevated transaminases. but negative reaction of anti-nuclear antibody. She underwent liver biopsy that revealed findings being consistent with chronic persistent hepatitis. After six month, she was admitted our hospital again for elevation of serum transaminases. The second liver biopsy was performed and showed severe piece-meal necrosis of the liver.